



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 977**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05020892 .5**

86 Fecha de presentación : **27.12.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1616561**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Preparación antidiabética para administración oral.**

30 Prioridad: **28.12.1999 JP 11-374959**
24.03.2000 JP 2000-85159

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **Ajinomoto Co., Inc.**
15-1 Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8315, JP

72 Inventor/es: **Makino, Chisato;**
Orita, Haruo;
Ninomiya, Nobutaka;
Sakai, Hidetoshi;
Yabuki, Akira.;
Kato, Nobuo y
Shioya, Shigeru

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación antidiabética para administración oral.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a una preparación antidiabética, particularmente a una preparación para controlar directamente, a saber, disminuir, tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas de pacientes diabéticos, con una preparación para acercar estas concentraciones a las concentraciones normales.

Las preparaciones antidiabéticas normales son preparaciones antidiabéticas para disminuir la glucemia posprandial o la glucemia en ayunas, para acercarlas a una concentración normal. Como preparaciones antidiabéticas para disminuir la glucemia posprandial para acercarla a una concentración normal, se ha desarrollado nateglinida, y se describe, por ejemplo, en la publicación de Patente Japonesa n° 15.221/1992 o en la Patente Japonesa abierta a la inspección pública n° 194.969/1998. Además, las preparaciones antidiabéticas para disminuir la glucemia en ayunas para acercarla a una concentración normal se describen, por ejemplo, en Kondo Nobuo, Nippon Rinsho, vol. 55, 1997, ed. extra, pág. 159, y similares. En años recientes, para tratar la diabetes, se ha considerado importante que se disminuya tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas, para acercarlas a las concentraciones normales.

Sin embargo, no ha habido preparaciones para disminuir ambas concentraciones, para acercarlas a las concentraciones normales.

Descripción de la invención

La invención proporciona una preparación para disminuir directamente tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas, mediante una preparación para acercarlas a las concentraciones normales.

Los presentes inventores han llevado a cabo investigaciones de forma asidua para resolver los problemas anteriormente mencionados, y han descubierto en consecuencia que tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas se pueden disminuir mediante una preparación para acercarlas a las concentraciones normales. Este descubrimiento ha llevado a la realización de la invención.

Es decir, la invención proporciona una preparación antidiabética para administración oral, caracterizada porque contiene un/varios ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia de pacientes diabéticos, y porque tiene una forma para acercar tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas de pacientes diabéticos a las concentraciones normales.

La invención proporciona además una preparación antidiabética para administración oral, caracterizada porque contiene nateglinida, en la que en una prueba de disolución durante 1 hora la tasa de disolución del ingrediente activo es al menos del 1% y menos del 70% a pH 1,2, 4,0 y 6,8.

La invención aún proporciona además una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida, en la que la tasa de disolución de nateglinida es dependiente del pH, y en una prueba de disolución durante 1 hora, la tasa de disolución de nateglinida a pH 1,2 es al menos el 20% más baja que su tasa de disolución a pH 6,8.

La invención proporciona además una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida, en la que en una prueba de disolución durante 1 hora, la tasa de disolución del ingrediente activo a pH 4,0 es menos del 20%, y la tasa de disolución del ingrediente activo a pH 6,0 es al menos del 20%.

La invención proporciona además una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida y al menos un material seleccionado del grupo que consiste en derivados de polisacáridos, derivados de poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido láctico), derivados de polioxietileno, derivados de poli(vinilpirrolidona), derivados de poli(alcohol vinílico), aceites y tensoactivos, y nateglinida está dispersa en el material, o emulsionada o microencapsulada con el material.

La invención proporciona además una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida y al menos un material seleccionado del grupo que consiste en derivados de polisacárido (excepto hidroxipropilmetilcelulosa), derivados de poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido láctico), derivados de poli(vinilpirrolidona), derivados de poli(alcohol vinílico), aceites y tensoactivos, y nateglinida está revestida con el material.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (n=3) de gránulos de liberación inmediata en una disolución JP 2 mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm) en el Ejemplo 1.

La Fig. 2 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (n=3) de gránulos de matriz de aceite endurecido (aceite de ricino hidrogenado) en una disolución JP 2 mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm) en el Ejemplo 2.

ES 2 305 977 T3

La Fig. 3 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (n=3) de gránulos de matriz de etilcelulosa en una disolución JP 2 mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm) en el Ejemplo 3.

La Fig. 4 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (n=3) de la mezcla de gránulos de liberación inmediata y gránulos de matriz de aceite endurecido en una disolución JP 2 mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm), al mezclar gránulos de liberación inmediata con gránulos de matriz de aceite endurecido (proporción en peso de nateglinida 2:8) en el Ejemplo 4.

La Fig. 5 es un gráfico que muestra la cantidad liberada de nateglinida (n=3) de la mezcla de gránulos de liberación inmediata y gránulos de matriz de aceite endurecido en una disolución JP 2 mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm), al mezclar gránulos de liberación inmediata con gránulos de matriz de aceite endurecido (proporción en peso de nateglinida 2:8) en el Ejemplo 4.

La Fig. 6 es un gráfico que muestra el perfil de disolución en función del pH (n=3) de gránulos con revestimiento entérico A, B y C en una región de pH neutro mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm) en el Ejemplo 8.

La Fig. 7 es un gráfico que muestra la dependencia respecto del pH (n=3) de la tasa de disolución durante 60 minutos mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm), al mezclar gránulos de liberación inmediata con gránulos con revestimiento entérico A (proporción en peso de nateglinida 5:5) en el Ejemplo 9.

La Fig. 8 es un gráfico que muestra el cambio en la glucemia al administrar gránulos con revestimiento entérico A, B y C a perros Beagle justo antes de alimentarlos (9 mg de nateglinida/kg) (control: n=6, gránulos con revestimiento entérico: n=3) en el Ejemplo 14.

La Fig. 9 es un gráfico que muestra el cambio en la glucemia al administrar una preparación de nateglinida a perros Beagle justo antes de alimentarlos (control, comprimidos de liberación inmediata: n=6, porción de liberación inmediata + gránulos con revestimiento entérico A, gránulos con revestimiento entérico A: n=3) en el Ejemplo 15.

La Fig. 10 es un gráfico que muestra el cambio en la concentración de nateglinida en plasma al administrar una preparación de nateglinida a perros Beagle justo antes de alimentarlos (media $\pm$ SE (error estándar), n=6, con tal que n=3 a las concentraciones a las 3, 8, 9, 12 y 24 horas en una preparación de nateglinida de porción de liberación inmediata (nateglinida: 60 mg) + gránulos con revestimiento entérico A (nateglinida: 90 mg)) en el Ejemplo 19.

La Fig. 11 es un gráfico que muestra el cambio en la glucemia al administrar una preparación de nateglinida a perros Beagle justo antes de alimentarlos (media, cambio en la glucemia considerando la glucemia justo antes de la alimentación como el 100%, n=6, con tal que n=3 a las concentraciones a las 3, 8, 9, 12 y 24 horas en una preparación de nateglinida de porción de liberación inmediata (nateglinida: 60 mg) + gránulos con revestimiento entérico A (nateglinida: 90 mg)) en el Ejemplo 19.

La Fig. 12 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (n=3) de comprimidos de matriz de erosión y comprimidos de matriz de erosión revestidos en una disolución JP 2 mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm) en el Ejemplo 20.

La Fig. 13 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (n=3) de comprimidos con revestimiento seco en una disolución JP 2 mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm) en el Ejemplo 22.

La Fig. 14 es un gráfico que muestra el cambio en la concentración de nateglinida en plasma al administrar comprimidos con revestimiento seco a perros Beagle justo antes de alimentarlos (media $\pm$ SE, n=3, con tal que n=6 en una preparación de liberación inmediata (nateglinida: 60 mg)) en el Ejemplo 22.

La Fig. 15 es un gráfico que muestra el cambio en la glucemia al administrar comprimidos con revestimiento seco a perros Beagle justo antes de alimentarlos (media, cambio en la glucemia considerando la glucemia justo antes de la alimentación como el 100%, n=3, con tal que n=6 en un control y una preparación de liberación inmediata (nateglinida: 60 mg)) en el Ejemplo 22.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En la invención, “acercar tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas de pacientes diabéticos a las concentraciones normales” significa que se disminuye la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas de pacientes diabéticos para acercarlas a la glucemia posprandial y a la glucemia en ayunas de personas sanas, respectivamente.

El/los ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia de pacientes diabéticos puede(n) incluir un(os) primer(os) ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia posprandial, y un(os) segundo(s) ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia en ayunas.

En este caso, el/los primer(os) ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia posprandial es/son fármaco(s) para transformar la glucemia posprandial de pacientes diabéticos en la glucemia de personas sanas. Se incluye(n)

fármaco(s), por ejemplo, un regulador de acción rápida de la glucemia posprandial, tal como nateglinida o similares, y un inhibidor de α -glicosidasas, tal como acarbosa o similares. Especialmente, es preferible nateglinida.

Además, el/los segundo(s) ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia en ayunas es/son fármaco(s) para transformar la glucemia en ayunas de pacientes diabéticos en la glucemia en ayunas de pacientes sanos. Se incluye(n) fármaco(s), por ejemplo, un fármaco de sulfonilurea (fármaco de SU) tal como tolbutamida o similares, un fármaco de biguanida tal como hidrocloreto de metformina o similares, y un sensibilizador de la insulina tal como troglitazona o similares.

La invención incluye un caso en el que la preparación tiene tanto una forma de liberación inmediata como una forma de liberación controlada de el/los ingrediente(s) activo(s), o una única forma de liberación sostenida correspondiente a liberación controlada.

En este caso, el/los ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia puede(n) ser el/los primer(os) ingrediente(s) activo(s) usado(s) por separado o el/los primer(os) ingrediente(s) activo(s) y el/los segundo(s) ingrediente(s) activo(s) usados en combinación. En estos casos, el/los primer(os) ingrediente(s) activo(s) y el/los segundo(s) ingrediente(s) activo(s) pueden ser únicos o varios.

En la invención, es preferible el uso único de el/los primer(os) ingrediente(s) activo(s), y es más preferible el uso combinado de nateglinida y otro(s) ingrediente(s) activo(s) o el uso único de nateglinida. El uso único de nateglinida es especialmente preferible.

La "forma de liberación inmediata de el/los ingrediente(s) activo(s)" aquí mencionada es un comprimido de liberación inmediata descrito en la Patente Japonesa abierta a la inspección pública n° 194.969/1998, o diversas formas farmacéuticas que muestran un comportamiento de liberación similar a éste. Se incluyen ahí aquellas que eluyen el fármaco rápidamente en el estómago después de la administración. Por otra parte, la "forma de liberación controlada de el/los ingrediente(s) activo(s)" incluye (i) una forma única que libera continuamente un fármaco, a saber, una forma única de liberación sostenida, y (ii) una forma única que libera un fármaco después del transcurso de un periodo de tiempo fijo.

Los ejemplos incluyen un tipo dependiente del pH, un tipo dependiente del tiempo, un tipo de liberación retardada, un tipo de liberación específica de localización gastrointestinal y similares. De éstos, son preferibles el tipo dependiente del pH, el tipo dependiente del tiempo y el tipo de liberación retardada.

En la invención, es especialmente preferible contener un único ingrediente activo para disminuir la glucemia, y tener una forma para liberar continuamente el ingrediente activo a partir del estado posprandial y durante el estado de ayuno mediante administración oral.

Como ingrediente activo único para disminuir la glucemia aquí, se usa preferiblemente nateglinida.

Aquí, la forma para liberar continuamente el ingrediente activo de la invención incluye una combinación de una forma de liberación inmediata y una forma de liberación controlada que libera continuamente el ingrediente activo, y una forma única de liberación sostenida en la liberación controlada del ingrediente activo.

La forma de liberación inmediata y la forma de liberación controlada o la forma de liberación sostenida de el/los ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia se pueden obtener fácilmente dispersando el/los ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia en un material de matriz, revistiendo el mismo con un material de revestimiento, emulsionando el mismo con un material de emulsión o microencapsulando el mismo con un material de microencapsulación. Tal método se conoce como método de matriz, método de revestimiento de comprimidos, método de revestimiento de gránulos, método de emulsionado, método de microencapsulación o similares. Además, también están disponibles otros métodos.

Es conveniente que el material de la matriz, el material del revestimiento, el material de la emulsión y el material de las microcápsulas se seleccionen independientemente del grupo que consiste en derivados de polisacáridos, derivados de poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido láctico), derivados de polioxietileno, derivados de poli(vinilpirrolidona), derivados de poli(alcohol vinílico), aceites y tensoactivos.

El método de matriz aquí es un método en el que se dispersa un fármaco en el material de la matriz para controlar el comportamiento de liberación. Los ejemplos del material de la matriz incluyen los derivados de polisacáridos, aceites y derivados de poli(ácido acrílico) anteriormente mencionados, y similares. Servirá cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que forme una estructura porosa tal que sea capaz de difundir un fármaco, agua o similares en agua.

Los ejemplos preferibles del mismo incluyen derivados de celulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), polioxietileno, poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno, y fosfolípido, y éstos se usan por separado o en mezcla de dos o más.

Los ejemplos preferibles de derivados de celulosa aquí incluyen etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa e hidroxietilcelulosa, y éstos se usan por separado o en mezcla de dos o más.

Además, también son preferibles metilcelulosa y las mezclas con los compuestos anteriormente mencionados.

Los ejemplos del método para preparar la matriz incluyen un método de granulación mediante agitación a gran velocidad, un método de granulación en lecho fluidizado, un método de granulación por fusión, un método de eliminación de disolvente, un método de compresión en briquetas y similares. Se puede emplear un método en el que se pueden mezclar el fármaco y el material de la matriz como método para producir una matriz de la invención.

Como tipos de matriz, se menciona una matriz no erosionable (no disgregable) en la que la estructura de la matriz no se disgrega durante la liberación del fármaco, y una matriz de erosión (disgregable) en la que la estructura de la matriz se disgrega con la liberación del fármaco. En caso de usar un material insoluble en agua, se obtiene una matriz no erosionable. En caso de usar un material soluble en agua, se obtiene una matriz de erosión.

En este momento, se pueden obtener diversos comportamientos de liberación al cambiar el tipo de material de la matriz, la proporción de material de la matriz y el fármaco, o el método de producción. El comportamiento de liberación de fármaco es preferiblemente de tipo dependiente del pH, de tipo dependiente del tiempo o de tipo de liberación retardada. Sin embargo, la invención se puede completar con otros comportamientos de liberación mientras se pueda liberar el fármaco para acercar la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas a las concentraciones normales disminuyendo estas glucemias. La proporción en peso específico del material de la matriz y del fármaco es 1:99 a 99:1, preferiblemente 10:90 a 90:10.

El método de revestimiento incluye un método de revestimiento de gránulos y un método de revestimiento de comprimidos. El método de revestimiento de gránulos es un método en el que los núcleos de gránulos que contienen el fármaco se someten a revestimiento para controlar el comportamiento de liberación.

Como material de revestimiento usado en el método de revestimiento de la invención, por ejemplo, se mencionan los derivados de poli(ácido acrílico), derivados de polisacáridos y aceites anteriormente mencionados. Hay disponibles compuestos farmacéuticamente aceptables que forman una estructura porosa tal que es capaz de difundir un fármaco, agua o similares en agua, o compuestos farmacéuticamente aceptables en los cuales la solubilidad es dependiente del pH. Sus ejemplos preferibles incluyen derivados de celulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), polioxitileno, poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensioactivo no iónico de polioxitileno, y fosfolípido, y éstos se usan por separado o en mezcla de dos o más. Como derivados de celulosa aquí, son preferibles los mismos ejemplos enumerados para el material de la matriz.

Los ejemplos del método de revestimiento de gránulos incluyen un método de revestimiento en lecho fluidizado, un método de revestimiento en lecho giratorio, y similares. Cualquier método en el que se pueda formar una película de revestimiento sobre los núcleos de gránulos se puede emplear como método de revestimiento de la invención.

Los núcleos de gránulos aquí se refieren a gránulos originales que se someten a revestimiento. Los núcleos de gránulos se pueden producir mediante un método de obtención de gránulos que contienen un fármaco, y que tienen una forma apropiada para el revestimiento, por ejemplo, un método de granulación mediante extrusión, un método de granulación mediante agitación a gran velocidad, un método de secado por nebulización o similares.

El método de revestimiento de comprimidos es un método en el que se revisten núcleos de comprimidos que contienen un fármaco. Como método de revestimiento de comprimidos, se menciona un método de revestimiento por vía húmeda o similares. Se puede emplear como método de revestimiento de la invención un método en el que la película de revestimiento se puede formar sobre los núcleos de comprimidos. Los núcleos de comprimidos aquí se refieren a comprimidos originales que se someten a revestimiento. Los núcleos de comprimidos se pueden producir mediante un método de obtención de comprimidos que contienen un fármaco y que tienen una forma apropiada para revestimiento, por ejemplo, un método de compresión de gránulos aglomerados por vía húmeda, un método de compresión directa o similares.

Se pueden obtener diversos comportamientos de liberación, tales como liberación dependiente del pH, liberación dependiente del tiempo y similares, cambiando el material de revestimiento, la composición de la película de revestimiento, el grosor de la película de revestimiento, la composición de los núcleos de los gránulos o de los comprimidos, el método de producción de los núcleos de gránulos o de comprimidos, el método de revestimiento y similares.

El comportamiento de liberación del fármaco es preferiblemente de tipo dependiente del pH, de tipo dependiente del tiempo o de tipo de liberación retardada. Sin embargo, la invención se puede completar con otros comportamientos de liberación, con tal que se pueda liberar el fármaco para acercar la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas a las concentraciones normales disminuyendo estas glucemias. Dicho sea de paso, los ejemplos de liberación dependiente del pH incluyen gránulos con revestimiento entérico y similares.

El método de emulsión o el método de microencapsulación es un método en el que se incorpora un fármaco a una emulsión o a una microcápsula para controlar el comportamiento de liberación.

Los ejemplos del material de la emulsión o de la microcápsula incluyen derivados de polisacáridos, derivados de poli(ácido acrílico), aceites, tensoactivos y similares. Servirá cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que forme una estructura que controle la penetrabilidad de un fármaco desde el interior de la emulsión o de la microcápsula hacia el exterior de éstas en agua.

Preferiblemente, se puede(n) usar como ingrediente(s) inactivo(s) de la emulsión o de la microcápsula de la invención uno o una mezcla de dos o más seleccionados del grupo que consiste en derivados de celulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), polioxietileno, poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno y fosfolípido. Los ejemplos preferibles de derivados de celulosa aquí incluyen etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa e hidroxietilcelulosa, y éstos se usan por separado o en mezcla de dos o más. Además, también son preferibles metilcelulosa y las mezclas con los compuestos anteriormente mencionados.

Los ejemplos del método de emulsión o del método de microencapsulación incluyen un método de secado por inmersión, un método de separación de fases que usa una disolución acuosa, un disolvente orgánico o similar, un método de dispersión mediante fusión en caliente, un método de secado por nebulización, un método de revestimiento en suspensión aérea, un método de revestimiento en lecho fluidizado, un método de revestimiento en lecho giratorio, un método de polimerización interfacial, un método de endurecimiento-revestimiento por inmersión y similares.

Con respecto al comportamiento de liberación del fármaco, se pueden obtener diversos patrones de liberación, tales como liberación dependiente del pH, liberación dependiente del tiempo y similares, cambiando el ingrediente inactivo, la composición, el diámetro de las partículas, el método de producción o similares.

Son preferibles el tipo dependiente del pH, el tipo dependiente del tiempo, el tipo de liberación retardada. Sin embargo, hay disponibles otros comportamientos de liberación, con tal que se pueda liberar el fármaco para acercar tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas a las concentraciones normales disminuyendo estas glucemias.

La segunda realización de la invención es una preparación antidiabética para administración oral, caracterizada porque en una prueba de disolución durante 1 hora con una preparación que contiene nateglinida, la tasa de disolución del ingrediente activo es al menos del 1% y menos del 70% a pH 1,2, 4,0 y 6,8 (esta realización corresponde a un tipo de liberación dependiente del tiempo de una matriz o similares, y a los Ejemplos 2, 3, 20 y 22). Con respecto al método de la prueba de disolución aquí, en el método de la prueba de disolución mediante el método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm) de la Farmacopea Japonesa 13 (en adelante denominada "JP"), se usa como disolución de prueba la 1ª disolución del método de prueba de disgregación JP (disolución JP 1), que contiene 0,6 p/v% de polisorbato 80, una disolución tampón McIlvaine de pH = 4,0 diluida a 1/4 y que contiene 0,5 p/v% de polisorbato 80, y la 2ª disolución del método de prueba de disgregación JP (disolución JP 2). Es conveniente que la segunda realización se lleve a cabo con una matriz, un revestimiento, una emulsión o una microcápsula.

La tercera realización de la invención es una preparación antidiabética para administración oral, caracterizada porque en una preparación que contiene nateglinida, la tasa de disolución de nateglinida depende del pH, y en una prueba de disolución de 1 hora, la tasa de disolución de nateglinida a pH 1,2 es al menos un 20% más baja que su tasa de disolución a pH 6,8. (Esta realización corresponde a un tipo de liberación dependiente del pH, un tipo de liberación dependiente del tiempo y similares, y al Ejemplo 9). Con respecto al método de la prueba de disolución aquí, en el método de prueba de disolución mediante el método de paleta JP (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm), se usan de igual manera una 1ª disolución del método de prueba de disgregación JP (pH 1,2) que contiene 0,6 p/v% de polisorbato 80 y una 2ª disolución del método de prueba de disgregación JP (pH 6,8) como disolución de prueba. Es conveniente que la tercera realización se lleve a cabo con una matriz, un revestimiento, una emulsión o una microcápsula.

La cuarta realización de la invención es una preparación antidiabética para administración oral caracterizada porque en una prueba de disolución durante 1 hora con una preparación que contiene nateglinida, la tasa de disolución del ingrediente activo a pH 4,0 es menos del 20%, y la tasa de disolución del ingrediente activo a pH 6,0 es al menos del 20% (esta realización corresponde a un tipo de liberación dependiente del pH, y a los gránulos con revestimiento entérico C del Ejemplo 8).

Con respecto al método de prueba de disolución aquí, en un método de prueba de disolución mediante el método de paleta JP (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm), se usa una disolución tampón McIlvaine de pH = 4,0 diluida a 1/4 y que contiene 0,5 p/v% de polisorbato 80, y una disolución tampón Clark-Lubs (de tipo dihidrógenofosfato potásico-hidróxido sódico: pH 6,0 ó 6,5) como disolución de prueba.

En la invención, además es conveniente que la tasa de disolución del ingrediente activo a pH 6,5 sea de al menos el 60%.

La preparación que tiene las características de disolución anteriormente mencionadas se puede obtener, como se indicó anteriormente, dispersando el ingrediente activo para disminuir la glucemia en el material de la matriz, revistiendo el mismo con el material de revestimiento, emulsionando el mismo con el material de emulsión o microencapsulando el mismo con el material de microencapsulación.

La quinta realización de la invención es una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida, y al menos un material seleccionado del grupo que consiste en derivados de polisacáridos, derivados de poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido láctico), derivados de polioxietileno, derivados de poli(vinilpirrolidona), derivados de poli(alcohol vinílico), aceites y tensoactivos, y nateglinida se dispersa en el material, o se emulsiona o se microencapsula con el material.

Además, la sexta realización de la invención es una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida y al menos un material seleccionado del grupo que consiste en derivados de polisacáridos (excepto hidroxipropilmetilcelulosa), derivados de poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido láctico), derivados de poli(vinilpirrolidona), derivados de poli(alcohol vinílico), aceites y tensoactivos, y nateglinida se reviste con el material.

En la quinta realización, el material se selecciona preferiblemente de etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), polioxietileno, poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno y fosfolípido, y éstos se usan por separado o en mezcla de dos o más.

Además, también son preferibles metilcelulosa y las mezclas con los compuestos anteriormente mencionados.

Además, en la sexta realización, el material se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno y fosfolípido, y éstos se usan por separado o en mezcla de dos o más. Además, también son preferibles metilcelulosa y las mezclas con los compuestos anteriormente mencionados.

Como material de las realizaciones quinta y sexta, es preferible adicionalmente ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo. El copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo aquí es preferiblemente un copolímero LD de ácido metacrílico o un copolímero LD de ácido metacrílico seco. Con éstos, nateglinida se puede poner en forma de una preparación de liberación controlada.

La preparación para administración oral de la invención incluye diversas formas, tales como gránulos, comprimidos, polvos, cápsulas y similares.

Una forma de liberación sostenida de un ingrediente activo para disminuir la glucemia puede acercar por sí sola la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas a las concentraciones normales. Por ejemplo, esto es posible en una forma que satisfaga la cuarta realización.

Específicamente, se puede usar ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y un copolímero L de ácido metacrílico como material de tal preparación. El uso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa es especialmente preferido.

El uso combinado de una forma de liberación inmediata y una forma de liberación controlada puede disminuir tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas con una buena exactitud, para acercarlas a las concentraciones normales. La proporción de la mezcla de la forma de liberación controlada del fármaco para disminuir la glucemia posprandial a la concentración normal y la forma de liberación inmediata del fármaco para disminuir la glucemia posprandial a la concentración normal es 1:99 a 99:1, preferiblemente 10:90 a 90:10, en términos de proporción en peso del fármaco para disminuir la glucemia posprandial para acercar la misma a la concentración normal. El método de mezcla y la forma mezclada no están limitadas en la invención. Se puede usar una forma de liberación sostenida por separado. La forma mezclada incluye gránulos, cápsulas, comprimidos, disoluciones y similares.

Por ejemplo, cuando se mezclan gránulos de liberación inmediata con gránulos de liberación controlada, la forma es gránulos. Cuando estos gránulos se encapsulan, la forma es cápsulas. Los comprimidos se obtienen comprimiendo estos gránulos mezclados, comprimiendo los gránulos respectivos en capas divididas (comprimidos de capas múltiples), o usando un comprimido de liberación controlada formado por gránulos de liberación controlada como cubierta interna y por gránulos de liberación inmediata como cubierta externa, y comprimiéndolos (comprimidos con revestimiento seco).

ES 2 305 977 T3

Además, en caso de usar la preparación de la invención, ésta se puede administrar a una dosis de 1 mg a 10 g por día de ingrediente activo, aunque depende de la proporción de la forma para disminuir la glucemia posprandial para acercarla a la concentración normal y de la forma para disminuir la glucemia en ayunas para acercarla a una concentración normal, y del grado del efecto farmacéutico de el/los ingrediente(s) activo(s).

Ejemplos

La invención se ilustra de forma específica más adelante remitiéndose a los Ejemplos. Sin embargo, éstos son realizaciones preferidas de la invención, y la invención no se limita a ellos.

Diseño de una porción de liberación inmediata

Ejemplo 1

Gránulos de liberación inmediata

Se mezcló nateglinida (375,0 g), 637,5 g de lactosa monohidrato y 450,0 g de hidroxipropilcelulosa que tiene un grado bajo de sustitución con un granulador de agitación a gran velocidad durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 1,035 g de una disolución aglutinante de 15 g de hidroxipropilcelulosa en agua, y se llevó a cabo granulación durante 2,5 minutos. La cantidad total del producto granular resultante se granuló uniformemente con un New Speed Mill, y se secó con un secador de lecho fluidizado. Los gránulos obtenidos se cribaron a través de un tamiz de 850 μm . El producto granular restante del tamiz de 850 μm se hizo pasar por la fuerza por el tamiz, y ambos productos se mezclaron para formar gránulos de liberación inmediata.

El perfil de disolución en la segunda disolución del método de prueba de disgregación de la Farmacopea Japonesa se evaluó mediante el método de paleta JP (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm). En consecuencia, se identificó que casi el 100% de nateglinida se liberó en 20 minutos (Fig. 1).

Diseño de una porción de liberación controlada con gránulos de matriz

Ejemplo 2

Gránulos de matriz usando aceite endurecido (liberación controlada)

Se fundió aceite endurecido (1,5 g) calentando en un mortero, se le añadieron 3 g de nateglinida, y se amasaron a fondo. Después de hacer volver la temperatura hasta la temperatura ambiente, el producto amasado se granuló y se cribó, para obtener gránulos de matriz de 180 a 710 μm .

La disolución de los gránulos de matriz resultantes en la disolución JP 2 se evaluó mediante el método de paleta JP 13 (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm). La formación de la matriz hizo más lenta la tasa de disolución de nateglinida que la de los gránulos de liberación inmediata (Fig. 2). Se permitió la liberación controlada considerada efectiva principalmente para disminuir la glucemia en ayunas para acercarla a la concentración normal.

Ejemplo 3

Gránulos de matriz usando etilcelulosa (liberación controlada)

Se disolvió etilcelulosa (1,5 g) y 3,0 g de nateglinida en etanol, y se eliminó el etanol mediante destilación usando un evaporador. La materia sólida resultante se secó al vacío a 60°C durante 3 horas o más. La materia sólida así obtenida se granuló y se cribó para obtener gránulos de matriz de 180 a 710 μm .

Se evaluó la disolución de los gránulos de matriz resultantes en la disolución JP 2 mediante el método de paleta JP 13 (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm). La formación de la matriz hizo más lenta la tasa de disolución de nateglinida que la de los gránulos de liberación inmediata (Fig. 3). Se permitió la liberación controlada considerada efectiva principalmente para disminuir la glucemia en ayunas para acercarla a la concentración normal.

Ejemplo 4

Perfil de disolución cuando se mezclan gránulos de liberación inmediata con gránulos de matriz de aceite endurecido de liberación controlada

Se evaluó el perfil de disolución en la disolución JP 2 cuando se mezclan los gránulos de liberación inmediata descritos en el Ejemplo 1 con los gránulos de matriz de aceite endurecido de liberación controlada descritos en el Ejemplo 2 (proporción en peso de nateglinida 2:8) mediante el método de paleta JP 13 (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm).

ES 2 305 977 T3

El fármaco se liberó con una tasa del 65% en 60 minutos, y después se liberó de forma gradual a lo largo de un periodo de 6 horas (Fig. 4).

Se permitió el control de liberación que se supone es efectivo para disminuir la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas para acercarlas a las concentraciones normales (Fig. 5).

Diseño de una porción de control de liberación con gránulos revestidos

Ejemplo 5

Núcleos de gránulos 1 para revestimiento

Se suspendió y se disolvió nateglinida (250 g), 425 g de lactosa monohidrato y 10 g de hidroxipropilcelulosa en 815 g de agua usando un homogeneizador. La suspensión se añadió después a 300,0 g de hidroxipropilcelulosa que tenía un grado bajo de sustitución, y se amasó. La mezcla se granuló mediante extrusión usando un granulador de extrusión. El producto granular resultante se granuló uniformemente con un Marumerizer (Fuji Paudal, modelo Q-230) para darle forma esférica. A continuación, el producto se secó con un secador de lecho fluidizado. Se obtuvieron fracciones de 850 μm a 1.400 μm mediante cribado, y se designaron núcleos de gránulos 1 para revestimiento.

Ejemplo 6

Núcleos de gránulos 2 para revestimiento

Se mezcló nateglinida (250 g), 425 g de lactosa monohidrato y 300,0 g de hidroxipropilcelulosa que tenía un grado bajo de sustitución con un granulador de agitación a gran velocidad durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 690 g de una disolución de aglutinante de 10 g de hidroxipropilcelulosa en agua, y se llevó a cabo granulación durante 5 minutos. Después, el producto se secó con un secador de lecho fluidizado. Se obtuvieron fracciones de 850 μm a 1.400 μm mediante cribado, y se designaron núcleos de gránulos 2 para revestimiento.

Ejemplo 7

Núcleos de gránulos 3 para revestimiento

Se mezcló nateglinida (250 g) y 725 g de lactosa monohidrato con un granulador de agitación a gran velocidad durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 690 g de una disolución de aglutinante de 10 g de hidroxipropilcelulosa en agua, y se llevó a cabo granulación durante 5 minutos. Después, el producto se secó con un secador de lecho fluidizado. Se obtuvieron fracciones de 850 μm a 1.400 μm mediante cribado, y se designaron núcleos de gránulos 3 para revestimiento.

Diseño de una porción de control de liberación dependiente del pH

Ejemplo 8

Gránulos con revestimiento entérico (liberación controlada)

Los núcleos de gránulos 1 para revestimiento descritos en el Ejemplo 5 se sometieron a revestimiento entérico mediante un método de revestimiento en lecho fluidizado. Se muestra una receta de una disolución de revestimiento en las Tablas 1 y 2 (copolímero LD de ácido metacrílico seco, copolímero S de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa 220824). Se usó un copolímero LD de ácido metacrílico seco (nombre comercial: Eudragit L100-55, Röhm), un copolímero S de ácido metacrílico (nombre comercial: Eudragit S100, Röhm) y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa 220824 (nombre comercial: HP-50, Shin-etsu Kagaku) como material entérico.

Se evaluó el perfil de disolución en la región de pH neutro (método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm), tasa de disolución durante 60 minutos, disolución tampón de Clarks-Lubs) de los gránulos con revestimiento entérico (gránulos con revestimiento entérico A, B y C, respectivamente) obtenidos revistiendo los núcleos de gránulos con 33 p/p% de copolímero LD de ácido metacrílico seco, 34 p/p% de copolímero S de ácido metacrílico y 24 p/p% de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa 220824. Se identificó que los gránulos con revestimiento entérico A, B y C comenzaron a disolverse a pH 6,5, 7,2 y 5,5 (Fig. 6), respectivamente.

TABLA 1

5	material entérico a o b	7,0%
	Macrogol 6000	0,7%
	Talco	3,5%
10	Etanol	70,0%
	Agua	18,8%
	material entérico a:	copolímero LD de ácido metacrílico seco
15	material entérico b:	copolímero S de ácido metacrílico

TABLA 2

20	ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa 220824	7,0%
25	Macrogol 6000	0,7%
	Talco	1,0%
	Etanol	73,0%
30	Agua	18,3%

Ejemplo 9

Perfil de disolución al mezclar una porción de liberación inmediata (gránulos de liberación inmediata) con una porción de liberación controlada (gránulos con revestimiento entérico)

40 Se evaluó la tasa de disolución durante 60 minutos (JP 13, método de paleta (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm), pH ácido: 1ª disolución del método de prueba de disgregación JP (disolución JP 1) que contiene 0,6 p/v% de polisorbato 80, pH neutro: disolución tampón de Clark-Lubs) al mezclar la porción de liberación inmediata (gránulos de liberación inmediata) descrita en el Ejemplo 1 con la porción de liberación controlada (gránulos con revestimiento entérico A (obtenidos revistiendo los núcleos de gránulos con 33 p/p% de copolímero LD de ácido metacrílico seco) (proporción en peso de nateglinida 5:5)) descrita en el Ejemplo 8.

50 Nateglinida se disolvió solamente de los gránulos de liberación inmediata en el intervalo de pH = 1,2 a 6,0, y se disolvió tanto de los gránulos de liberación inmediata como de los gránulos con revestimiento entérico a pH = 6,5 o superior (Fig. 7). Se permitió el control de liberación que se supone es efectivo para disminuir la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas para acercarla a las concentraciones normales.

Diseño de una porción de liberación dependiente del tiempo

Ejemplo 10

55 *Gránulos de liberación sostenida dependiente del tiempo (liberación controlada)*

60 Los núcleos de gránulos 3 descritos en el Ejemplo 7 se sometieron a revestimiento con película insoluble en agua mediante un método de revestimiento en lecho fluidizado. Se muestra la receta de la disolución de revestimiento en la Tabla 3. Se usó un copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo (nombre comercial: Eudragit RSPO, Röhm) como material de revestimiento.

65 Se evaluó el perfil de disolución en la disolución JP 2 de los gránulos obtenidos revistiendo los núcleos de gránulos con 30 p/p% de copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo mediante el método de paleta JP 13 (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm). La tasa de disolución de nateglinida fue controlada en comparación con los gránulos de liberación inmediata. Se permitió el control de liberación que se supone es efectivo principalmente para disminuir la glucemia en ayunas para acercarla a la concentración normal.

TABLA 3

5	copolímero de metacrilato de aminoalquilo	7,0%
	Macrogol 6000	0,7%
	Talco	3,5%
10	Etanol	70,0%
	Agua	18,8%

15 Ejemplo 11

Perfil de disolución al mezclar gránulos de liberación inmediata con gránulos de liberación sostenida dependiente del tiempo

20 Se evaluó el perfil de disolución en la disolución JP 2 al mezclar los gránulos de liberación inmediata descritos en el Ejemplo 1 con los gránulos de liberación sostenida dependiente del tiempo descritos en el Ejemplo 10 (proporción en peso de nateglinida 5:5) mediante el método de paleta JP 13 (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm). El fármaco se liberó con una tasa del 50% en 30 minutos, y después se liberó gradualmente a lo largo de un periodo de 6 horas. Se
25 permitió el control de liberación que se supone es efectivo principalmente para disminuir la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas para acercarla a la concentración normal.

30 Ejemplo 12

Gránulos de liberación retardada (liberación controlada)

Se sometió a los núcleos de gránulos 1 para revestimiento descritos en el Ejemplo 5 a revestimiento con película insoluble en agua mediante un método de revestimiento en lecho fluidizado. Se muestra la receta de disolución de re-
35 vestimiento en la Tabla 3 anterior. Se usó copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo (nombre comercial: Eudragit RSPO, Röhm) como material de revestimiento. Se evaluó el perfil de disolución en la disolución JP 2 de los gránulos obtenidos revistiendo los núcleos de gránulos con 30,0 p/p% de copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo mediante el método de paleta JP 13 (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm). Se liberó poca nateglinida de los gránulos hasta 2 horas después del inicio de la prueba de disolución. Sin embargo, después se liberó nateglinida rápidamente.
40 Se permitió el control de liberación que se supone es efectivo principalmente para disminuir la glucemia en ayunas para acercarla al valor normal.

45 Ejemplo 13

Perfil de disolución al mezclar gránulos de liberación inmediata con gránulos de liberación retardada

Se evaluó el perfil de disolución en la disolución JP 2 al mezclar los gránulos de liberación inmediata descritos en el Ejemplo 1 con los gránulos de liberación retardada descritos en el Ejemplo 12 (proporción en peso de nateglinida 5:5) mediante el método de paleta JP 13 (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm). El fármaco se liberó con una tasa del 50% en 30 minutos, y dos horas más tarde el fármaco restante se liberó rápidamente. Se permitió el control de liberación que se supone es efectivo para disminuir la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas para acercarla a las concentraciones normales.

55 Ejemplo 14

Evaluación del cambio en la glucemia mediante la administración de una porción de liberación controlada (gránulos con revestimiento entérico)

60 Los gránulos con revestimiento entérico A, B y C se administraron como una porción de liberación controlada a perros Beagle justo antes de alimentarlos (9 mg de nateglinida/kg), y se evaluó el cambio en la glucemia. En consecuencia, se descubrió que, en comparación con el control (alimentado solamente), los gránulos con revestimiento entérico A y B disminuyeron principalmente la glucemia en ayunas, y los gránulos con revestimiento entérico C disminuyeron tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial para acercarla a las concentraciones normales (Fig. 8).
65

Ejemplo 15

Evaluación del cambio en la glucemia mediante administración simultánea de una porción de liberación inmediata y una porción de liberación controlada (gránulos con revestimiento entérico)

Se administró una porción de liberación inmediata (nateglinida: 60 mg) y gránulos con revestimiento entérico A (nateglinida: 90 mg) a perros Beagle justo antes de alimentarlos, y se evaluó el cambio en la glucemia. En consecuencia, se descubrió que, en comparación con el control (alimentado solamente), disminuyó tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial para acercarlas a las concentraciones normales (Fig. 9).

Ejemplo 16

Preparación de emulsión (liberación controlada)

Se disolvió un gramo de nateglinida, 3,0 g de lecitina de soja y 0,5 g de aceite de ricino 60 endurecido y polioxi-tilenado en 60 ml de diclorometano, y el diclorometano se eliminó mediante destilación en un evaporador. El aceite resultante se secó al vacío a 60°C durante 3 horas o más. El aceite resultante se dispersó vigorosamente en 200 ml de agua usando un homogeneizador, y después se ajustó a pH 7,5 con 0,5 moles/litro de hidróxido sódico, para obtener una preparación de emulsión de nateglinida.

Ejemplo 17

Preparación de emulsión (liberación controlada)

Se mezcló uniformemente un gramo de nateglinida, 1,0 g de aceite de maíz y 2,0 g de polisorbato 80. El aceite resultante se dispersó vigorosamente en 100 ml de agua usando un homogeneizador, y después se ajustó el pH a 5,9 con una disolución acuosa de 0,5 moles/litro de hidróxido sódico, para obtener una preparación de emulsión de nateglinida.

Ejemplo 18

Preparación de microcápsulas (liberación controlada)

Se disolvieron cinco gramos de nateglinida y 15 g de poli(ácido láctico) en diclorometano. Con agitación vigorosa, esta disolución de diclorometano se añadió lentamente a 1.000 ml de una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) de 0,5 p/v% para obtener una dispersión. El diclorometano se eliminó mediante destilación de la dispersión así obtenida mediante un procedimiento a temperatura elevada y a presión reducida.

Esta dispersión se puso en un separador centrífugo para precipitar fracciones de microcápsulas. Se eliminó el sobrenadante, y las microcápsulas se redispersaron con la adición de agua. Este procedimiento de lavado se llevó a cabo dos veces.

La dispersión de microcápsulas después del lavado se liofilizó para obtener una dispersión de microcápsulas de nateglinida.

Ejemplo 19

Evaluación del cambio en la glucemia mediante administración simultánea de una porción de liberación inmediata y una porción de liberación controlada (gránulos con revestimiento entérico) (evaluación de la dependencia de la dosis de la porción de liberación controlada)

Se administró una porción de liberación inmediata (nateglinida: 60 mg) y gránulos con revestimiento entérico A (nateglinida: 60 ó 90 mg) a perros Beagle justo antes de alimentarlos, y se evaluó el cambio en la concentración de nateglinida en plasma y el cambio en la glucemia.

En cuanto al cambio en la concentración de nateglinida en plasma, con el incremento de la dosis de los gránulos con revestimiento entérico A, la $C_{\max}$ (concentración máxima en plasma) permaneció prácticamente inalterada, mientras se observó una tendencia al incremento en la concentración de nateglinida en plasma 4 a 9 horas después de la administración (Fig. 10).

En cuanto a la glucemia, con el incremento de la dosis de los gránulos con revestimiento entérico A, se observó una tendencia a controlar la glucemia 4 a 9 horas después de la administración. Como en el Ejemplo 15, se descubrió que la combinación de la porción de liberación inmediata y la porción de liberación controlada disminuyó tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas para acercarlas a las concentraciones normales, y el efecto de la cantidad de la porción de liberación controlada se identificó como una tendencia (Fig. 11).

Ejemplo 20

Comprimidos de matriz de erosión y comprimidos de matriz de erosión revestidos (porción de liberación controlada)

Se cargaron cien gramos de nateglinida, 25,0 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 41,7 g de celulosa microcristalina en un granulador de agitación a gran velocidad, y se mezclaron. Después, se añadieron 90,0 g de agua, y se llevó a cabo granulación durante 1,5 minutos. El producto granular resultante se secó en una estantería, y se cribó usando un tamiz con una abertura de 850 μ m. Este procedimiento se llevó a cabo dos veces para obtener 317 g del producto granulado.

El producto granulado así obtenido se mezcló con 6,47 g de estearato magnésico, y la mezcla se comprimió para obtener comprimidos de matriz de erosión.

Los comprimidos de matriz de erosión resultantes se revistieron usando una disolución de revestimiento formada disolviendo 50,0 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 10,0 g de macrogol 6000 en 1.440 g de agua (se revistió con un 12,5% de hidroxipropilmetilcelulosa respecto del peso del comprimido de matriz de erosión) para obtener comprimidos de matriz de erosión revestidos.

Ejemplo 21

Perfil de disolución de comprimidos de matriz de erosión y comprimidos de matriz de erosión revestidos

Se evaluaron los perfiles de disolución en la disolución JP 2 de los comprimidos de matriz de erosión y de los comprimidos de matriz de erosión revestidos obtenidos en el Ejemplo 20 mediante el método de paleta JP 13 (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm). Los comprimidos de matriz de erosión controlaron la tasa de disolución de nateglinida en comparación con los gránulos de liberación inmediata (Fig. 12). En los comprimidos de matriz de erosión revestidos, se observó un retraso de 50 minutos en la disolución en comparación con los comprimidos de matriz de erosión (Fig. 12).

Se permitió la liberación controlada considerada principalmente efectiva para disminuir la glucosa en ayunas para acercarla al valor normal.

Ejemplo 22

Comprimidos con revestimiento seco usando comprimidos de matriz de erosión como cubierta interna

Se produjeron comprimidos con revestimiento seco usando los comprimidos de matriz de erosión obtenidos en el Ejemplo 21 y los gránulos de liberación inmediata obtenidos en el Ejemplo 1 (comprimidos de matriz de erosión: 153 mg, gránulos de liberación inmediata: 236,4 mg, estearato magnésico: 3,6 g, diámetro de los comprimidos: 10 mm Φ).

Ejemplo 23

Perfil de disolución de comprimidos con revestimiento seco

Se evaluó el perfil de disolución en la disolución JP 2 de los comprimidos con revestimiento seco descritos en el Ejemplo 22 mediante el método de paleta JP 13 (disolución de prueba 900 ml: 50 rpm). El fármaco se disolvió con una tasa del 44% en 30 minutos, y después se liberó gradualmente. En 3 horas, la tasa alcanzó el 62% (Fig. 13). Se permitió el control de liberación que se supone es efectivo para disminuir la glucemia posprandial y la glucemia en ayunas para acercarlas a las concentraciones normales.

Ejemplo 24

Cambio en la concentración de nateglinida en plasma y cambio en la glucemia en perros con comprimidos con revestimiento seco

Los comprimidos con revestimiento seco obtenidos en el Ejemplo 22 se administraron a perros Beagle justo antes de alimentarlos, y se evaluó el cambio en la concentración de nateglinida en plasma y el cambio en la glucemia.

En cuanto al cambio en la concentración de nateglinida en plasma, se descubrió que, en comparación con la preparación de liberación inmediata, la C_{max} no se incrementó tanto, pero la concentración de nateglinida en plasma se mantuvo alta durante 9 horas después de la administración (Fig. 14).

Con respecto a la glucemia, se descubrió que tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas disminuyeron (Fig. 15).

Según la invención, tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas se podrían disminuir directamente con una preparación, para acercarlas a las concentraciones normales.

ES 2 305 977 T3

Además, en la invención, la preparación proporciona las ventajas siguientes. (1) Aunque se tomen otras preparaciones, disminuye la posibilidad de administración errónea. (2) Es cómoda de llevar. (3) Existe el caso en el que una preparación se administra antes de comer y otra preparación después de comer, y en este caso, en una coordinación errónea de administración, no se proporcionaría ningún efecto, o podría darse un efecto secundario serio (estado hipoglucémico). Sin embargo, una preparación puede evitar esta posibilidad. (4) Disminuyen los costes para el paciente.

Los aspectos de la presente invención incluyen así lo siguiente:

- 10 1. Una preparación antidiabética para administración oral que contiene un(os) ingrediente(s) activo(s) para disminuir las glucemias de pacientes diabéticos y que tiene una forma para acercar tanto la glucemia posprandial como la glucemia en ayunas de pacientes diabéticos a las concentraciones normales.
- 15 2. La preparación según el punto 1 anterior, que contiene un(os) primer(os) ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia posprandial, y un(os) segundo(s) ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia en ayunas.
- 20 3. La preparación según el punto 1 anterior, que contiene el/los ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia y que incluye tanto una forma de liberación inmediata de el/los ingrediente(s) activo(s) como una forma de liberación controlada suya.
- 25 4. La preparación según el punto 3 anterior, en la que el ingrediente activo para disminuir la glucemia es único.
- 30 5. La preparación según el punto 1 anterior, que contiene un ingrediente activo único para disminuir la glucemia y que tiene una forma única para liberar continuamente el ingrediente activo a partir del estado posprandial y durante el estado de ayuno mediante administración oral.
- 35 6. La preparación según cualquiera de los puntos 2 a 5 anteriores, en la que el/los ingrediente(s) activo(s) para disminuir la glucemia se dispersa(n) en un material de matriz, se reviste(n) con un material de revestimiento, se emulsiona(n) con un material de emulsión o se microencapsula(n) con un material de microencapsulación.
- 40 7. La preparación según el punto 6 anterior, en la que el material de la matriz, el material de revestimiento, el material de emulsión y el material de microencapsulación se seleccionan independientemente del grupo que consiste en derivados de polisacáridos, derivados de poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido láctico), derivados de polioxietileno, derivados de poli(vinilpirrolidona), derivados de poli(alcohol vinílico), aceites y tensoactivos.
- 45 8. La preparación según el punto 6 anterior, en la que el material de la matriz se selecciona del grupo que consiste en derivados de celulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), polioxietileno, poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno y fosfolípido.
- 50 9. La preparación según el punto 6 anterior, en la que el material de revestimiento se selecciona del grupo que consiste en derivados de celulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), polioxietileno, poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno, y fosfolípido.
- 55 10. La preparación según el punto 6 anterior, en la que el material de emulsión y el material de microencapsulación se seleccionan del grupo que consiste en derivados de celulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), polioxietileno, poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno, y fosfolípido.
- 60 11. La preparación según cualquiera de los puntos 1 a 10 anteriores, en la que el ingrediente activo para disminuir la glucemia es nateglinida.
- 65 12. Una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida, en la que en una prueba de disolución durante 1 hora la tasa de disolución del ingrediente activo es al menos del 1% y menos del 70% a pH 1,2, 4,0 y 6,8.

ES 2 305 977 T3

13. Una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida, en la que la tasa de disolución de nateglinida depende del pH, y en una prueba de disolución de 1 hora, la tasa de disolución de nateglinida a pH 1,2 es al menos un 20% más baja que su tasa de disolución a pH 6,8.
14. Una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida, en la que en una prueba de disolución durante 1 hora la tasa de disolución del ingrediente activo a pH 4,0 es menos del 20%, y la tasa de disolución del ingrediente activo a pH 6,0 es al menos del 20%.
15. La preparación según el punto 14 anterior, en la que la tasa de disolución del ingrediente activo a pH 6,5 es al menos del 60%.
16. Una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida y al menos un material seleccionado del grupo que consiste en derivados de polisacáridos, derivados de poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido láctico), derivados de polioxietileno, derivados de poli(vinilpirrolidona), derivados de poli(alcohol vinílico), aceites y tensoactivos, y nateglinida se dispersa en el material, o se emulsiona o se microencapsula con el material.
17. Una preparación antidiabética para administración oral que contiene nateglinida y al menos un material seleccionado del grupo que consiste en derivados de polisacárido (excepto hidroxipropilmetilcelulosa), derivados de poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido láctico), derivados de poli(vinilpirrolidona), derivados de poli(alcohol vinílico), aceites y tensoactivos, y nateglinida está revestida con el material.
18. La preparación según el punto 16 anterior, en la que el material se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), polioxietileno, poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno y fosfolípido.
19. La preparación según el punto 16 anterior, en la que el material se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), polioxietileno, poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno y fosfolípido.
20. La preparación según el punto 17 anterior, en la que el material se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno y fosfolípido.
21. La preparación según el punto 17 anterior, en la que el material se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de clorotrimetilamonioetilo, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, poli(ácido láctico), copolímero de poli(ácido láctico), poli(vinilpirrolidona), copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona-acetato de vinilo, poli(alcohol vinílico), glicérido, tensoactivo no iónico de polioxietileno y fosfolípido.
22. La preparación según los puntos 16 ó 17 anteriores, en la que el material es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.
23. La preparación según los puntos 16 ó 17 anteriores, en la que el material es copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación antidiabética oral para controlar las glucemias posprandiales y las glucemias en ayunas en pacientes diabéticos, que comprende un(os) primer(os) ingrediente(s) activo(s) seleccionado(s) de reguladores de acción rápida de la glucemia posprandial, y un(os) segundo(s) ingrediente(s) activo(s) seleccionado(s) de fármacos de sulfonilurea, fármacos de biguanida y sensibilizadores de la insulina, y la preparación tiene tanto una forma de liberación inmediata como una forma de liberación controlada de el/los ingrediente(s) activo(s).
- 10 2. Una preparación antidiabética oral según la reivindicación 1, que comprende nateglinida como el, o uno de los, primer(os) ingrediente(s) activo(s).
3. Una preparación antidiabética oral según la reivindicación 1 ó 2, que comprende un fármaco de sulfonilurea.
- 15 4. La preparación antidiabética oral según la reivindicación 3, en la que el fármaco de sulfonilurea es tolbutamida.
5. La preparación antidiabética oral según la reivindicación 1 ó 2, que comprende un fármaco de biguanida.
- 20 6. La preparación antidiabética oral según la reivindicación 5, en la que el fármaco de biguanida es hidrocloreuro de metformina.
7. La preparación antidiabética oral según la reivindicación 1 ó 2, que comprende un sensibilizador de la insulina.
- 25 8. La preparación antidiabética oral según la reivindicación 7, en la que el sensibilizador de la insulina es troglitazona.

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

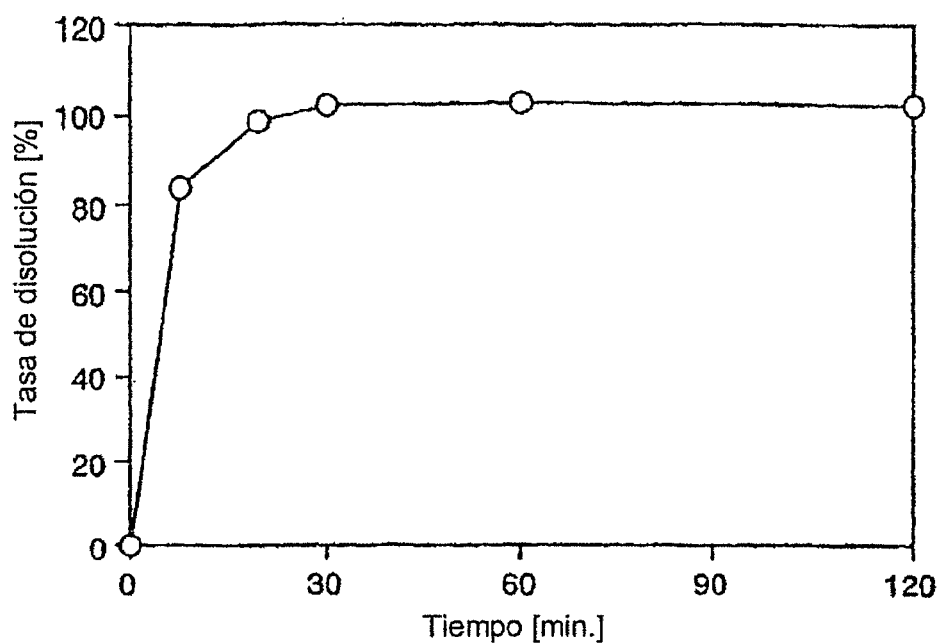


FIG. 2

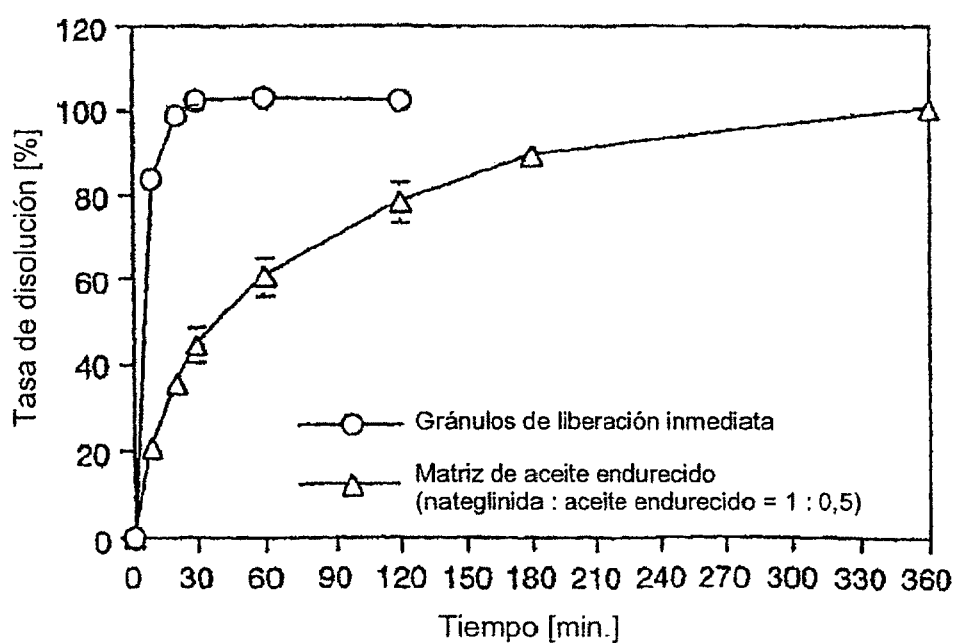


FIG. 3

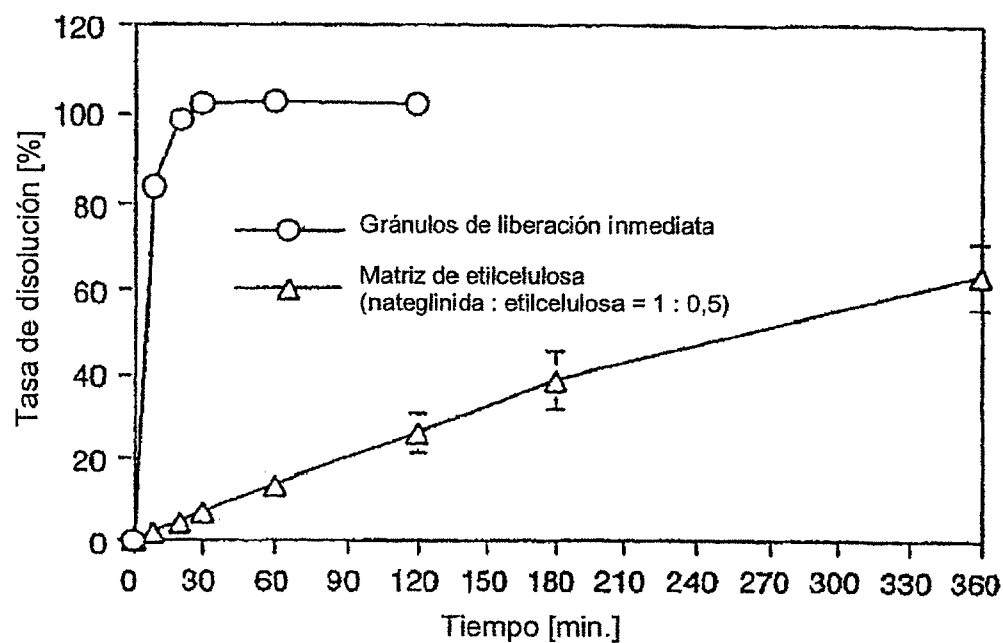


FIG. 4

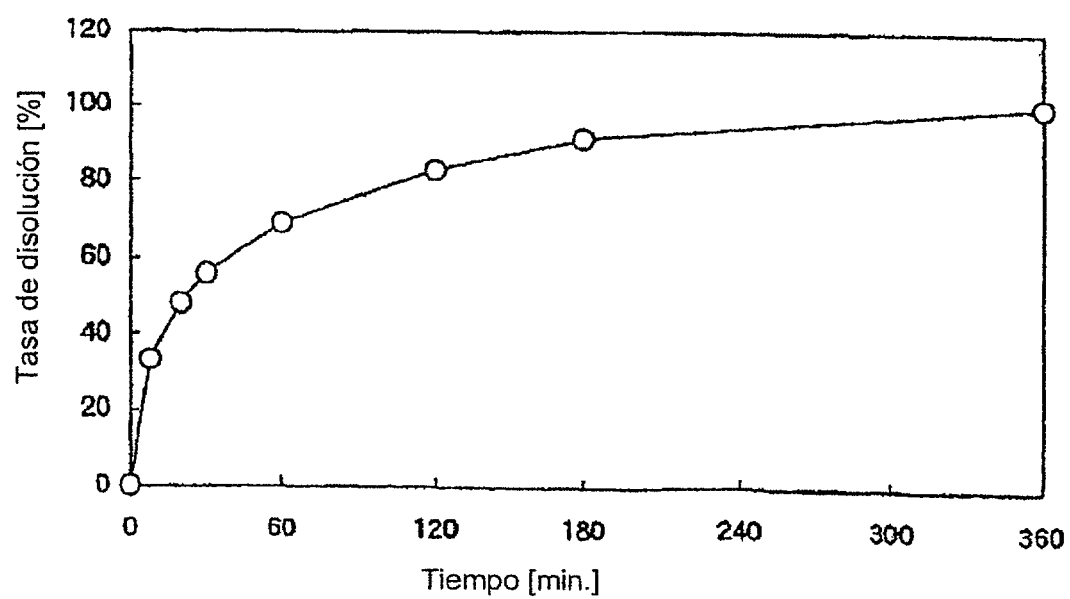


FIG.5

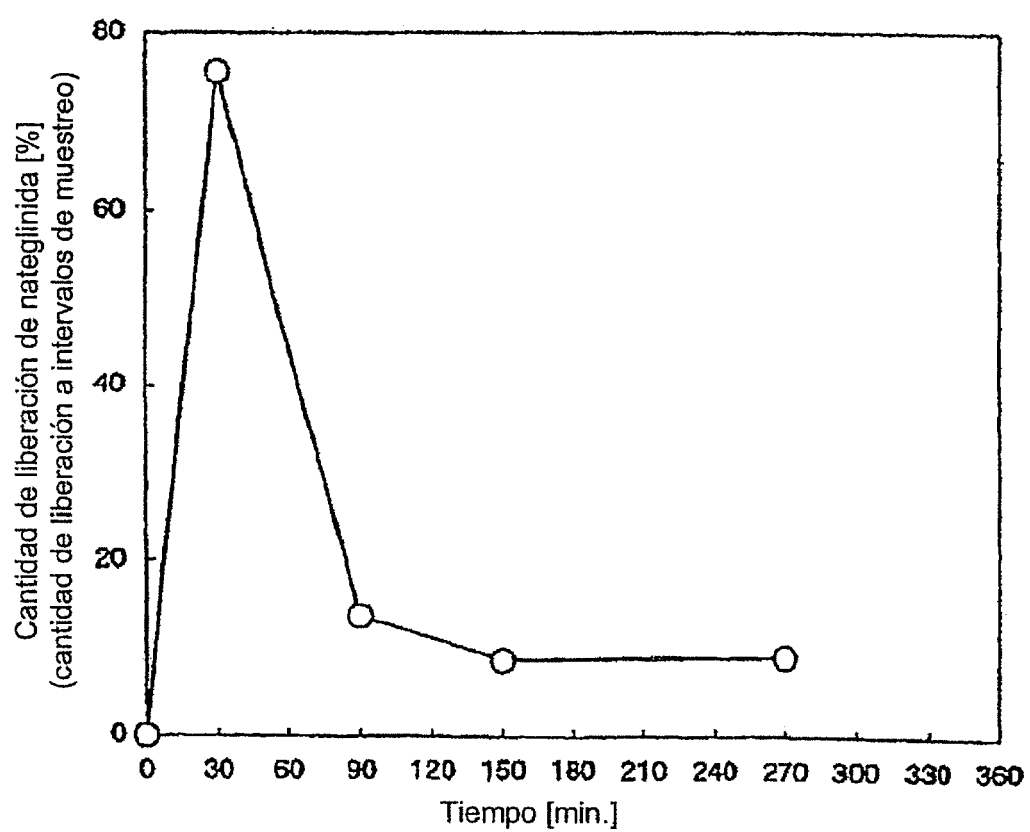


FIG. 6

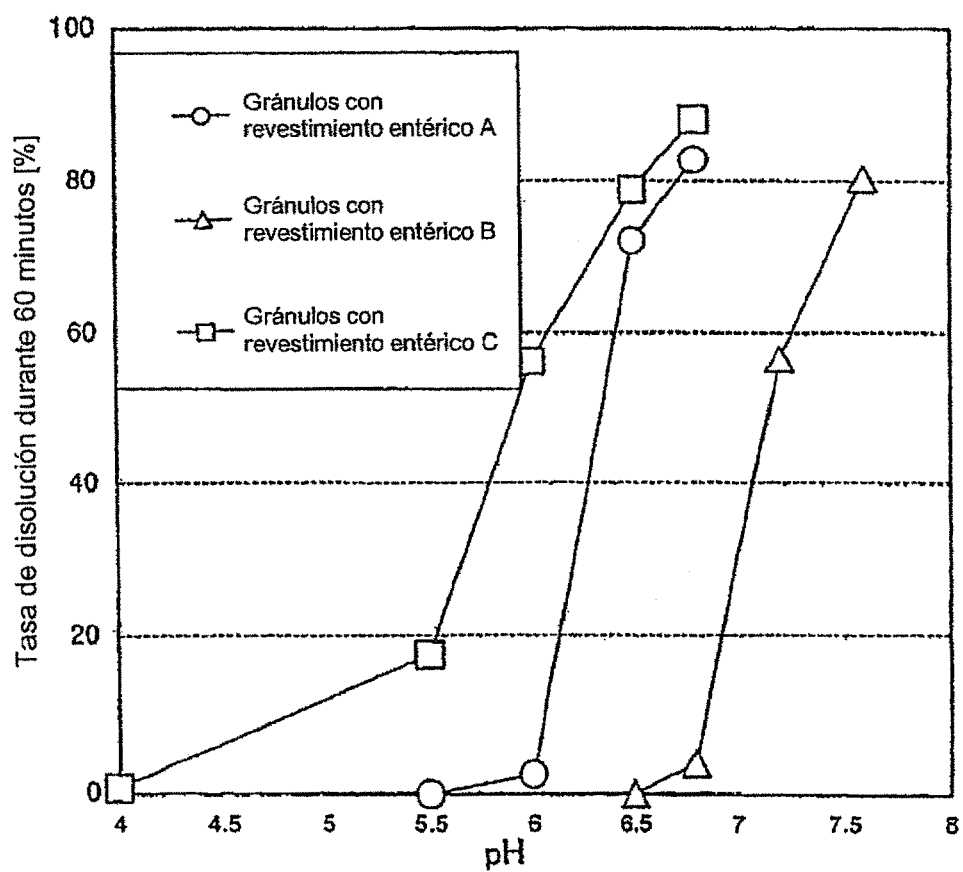


FIG. 7

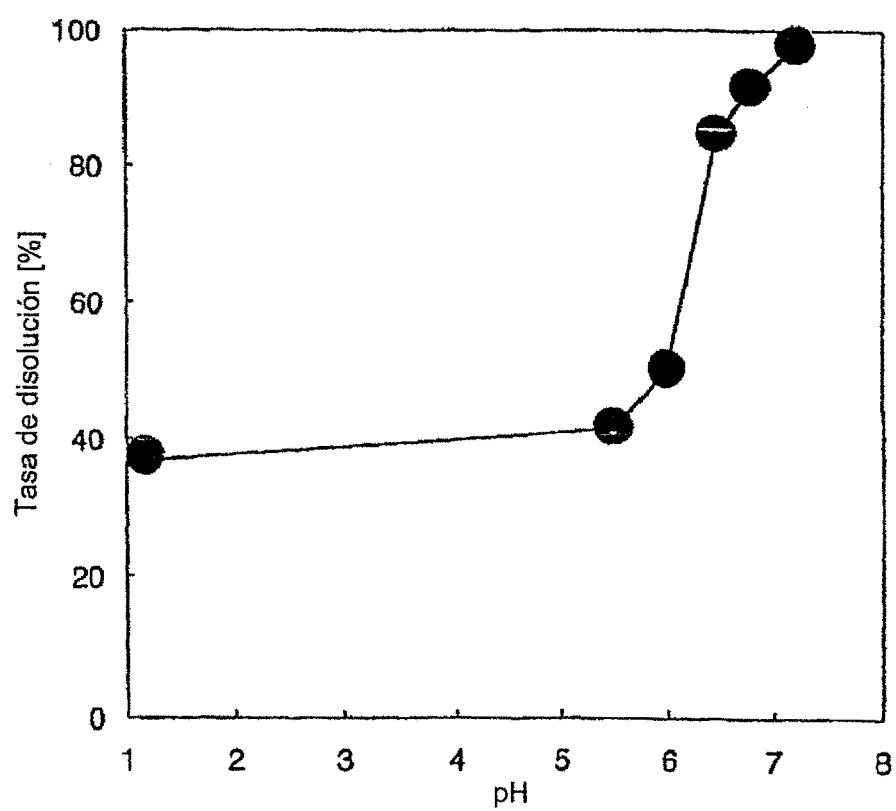


FIG. 8

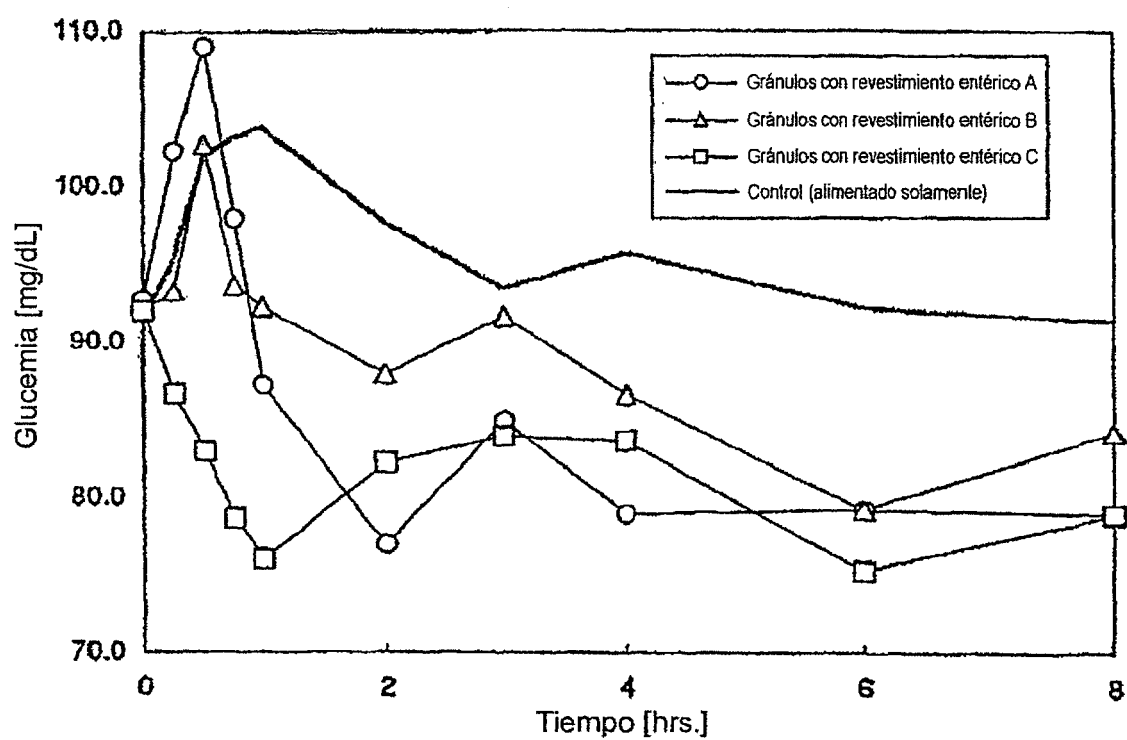


FIG. 9

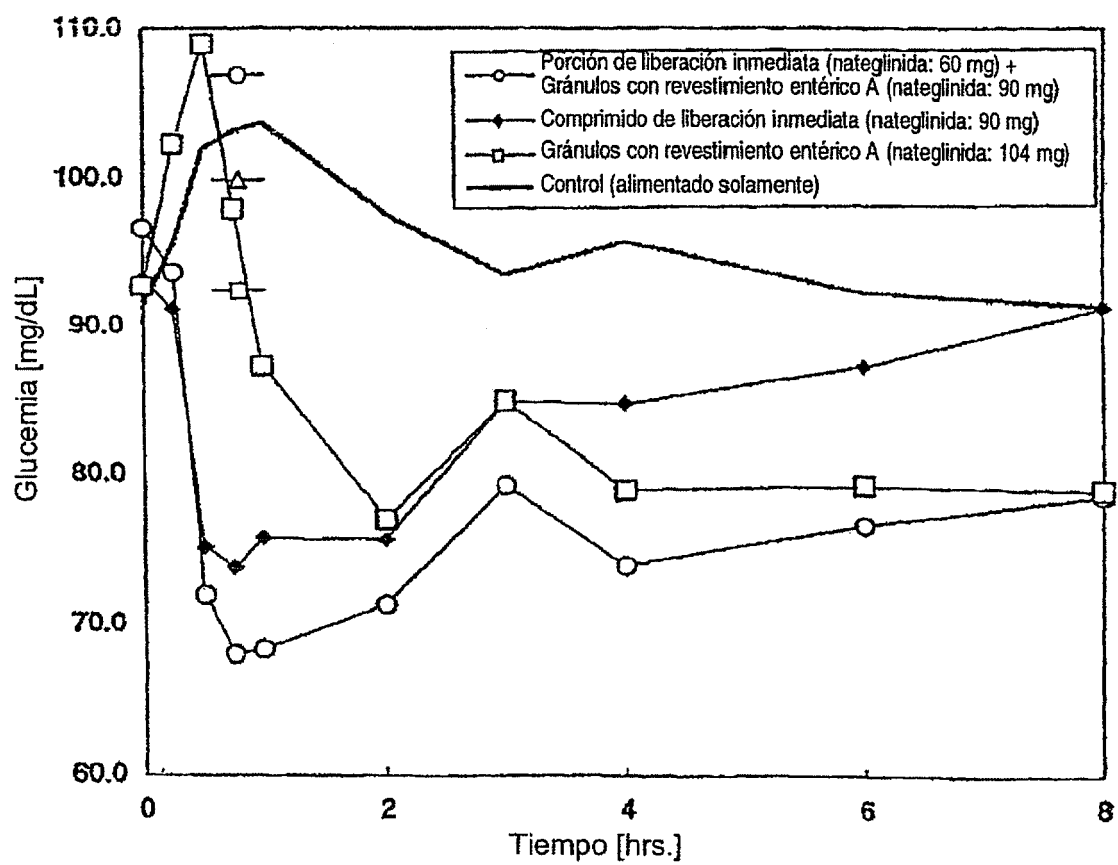


FIG. 10

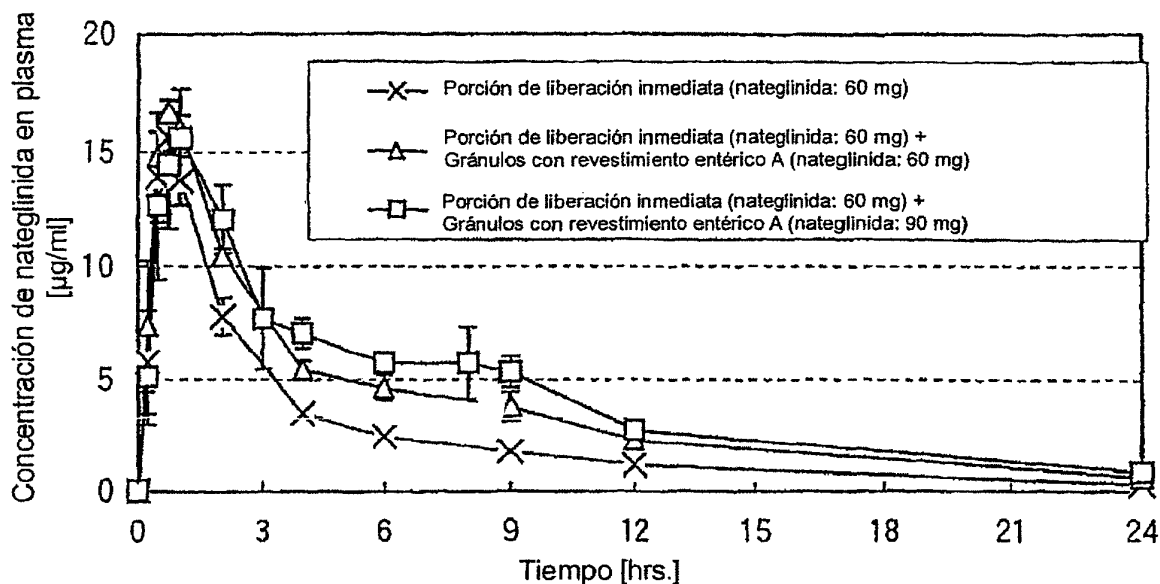


FIG. 11

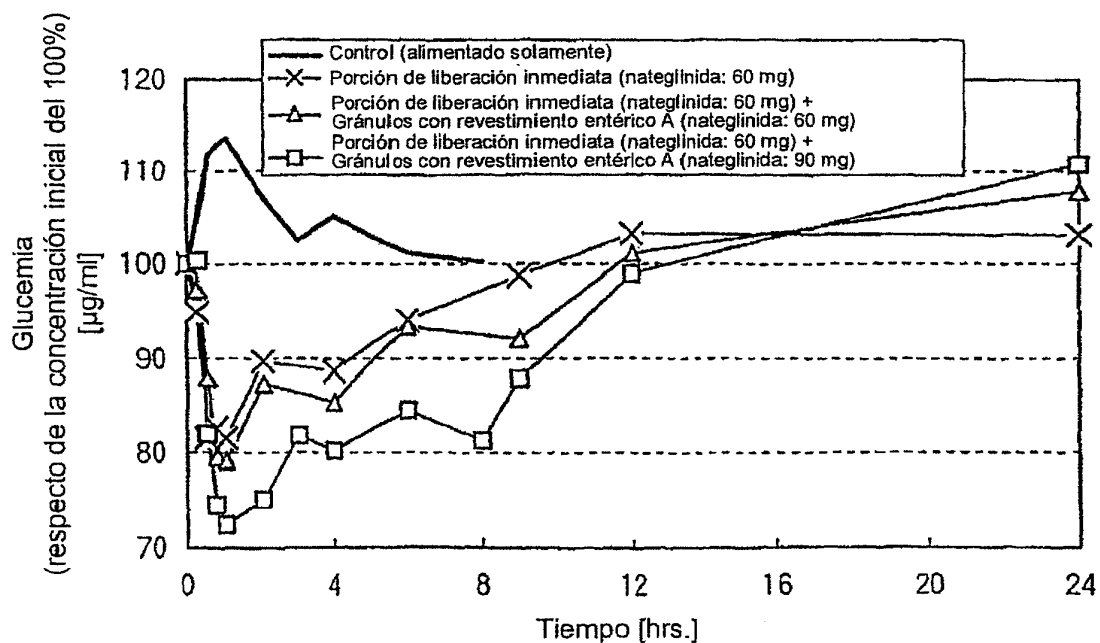


FIG. 12

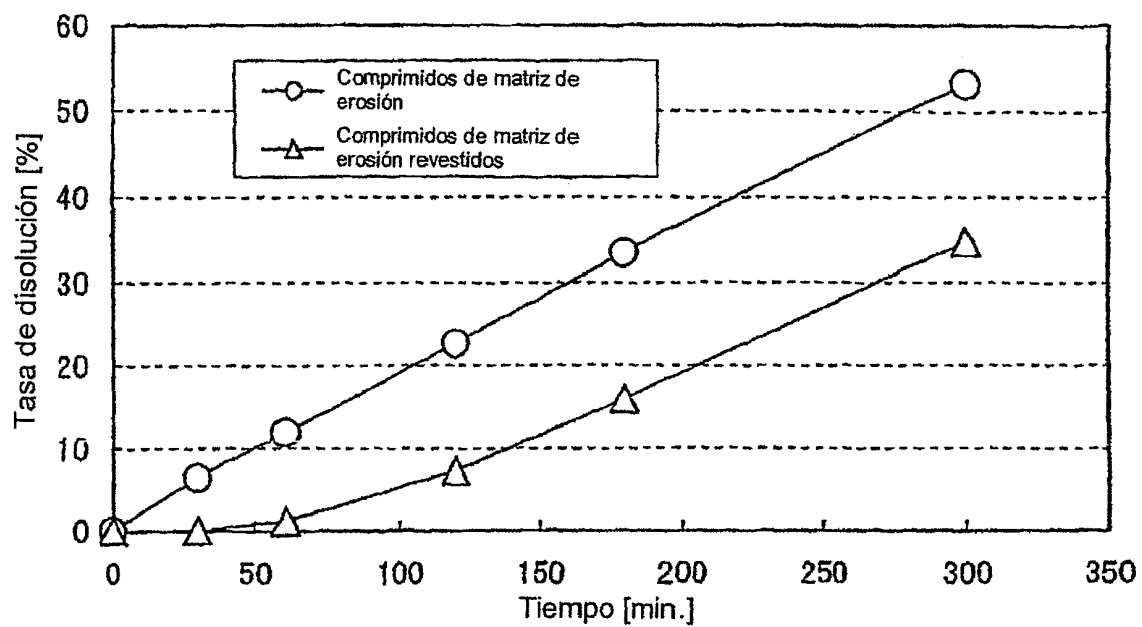


FIG. 13

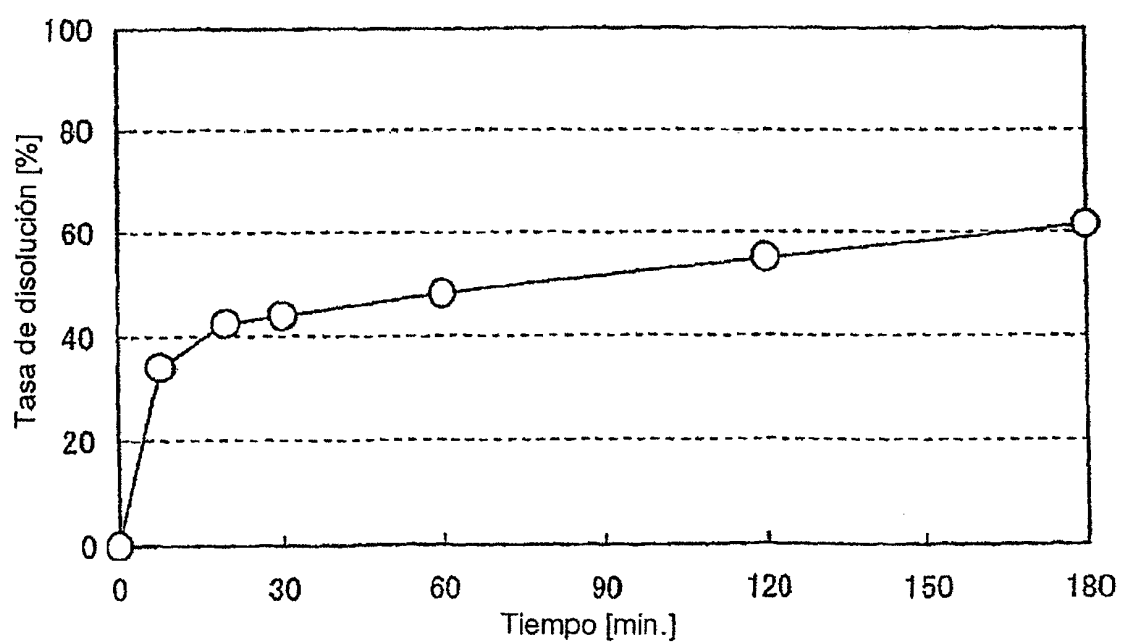


FIG. 14

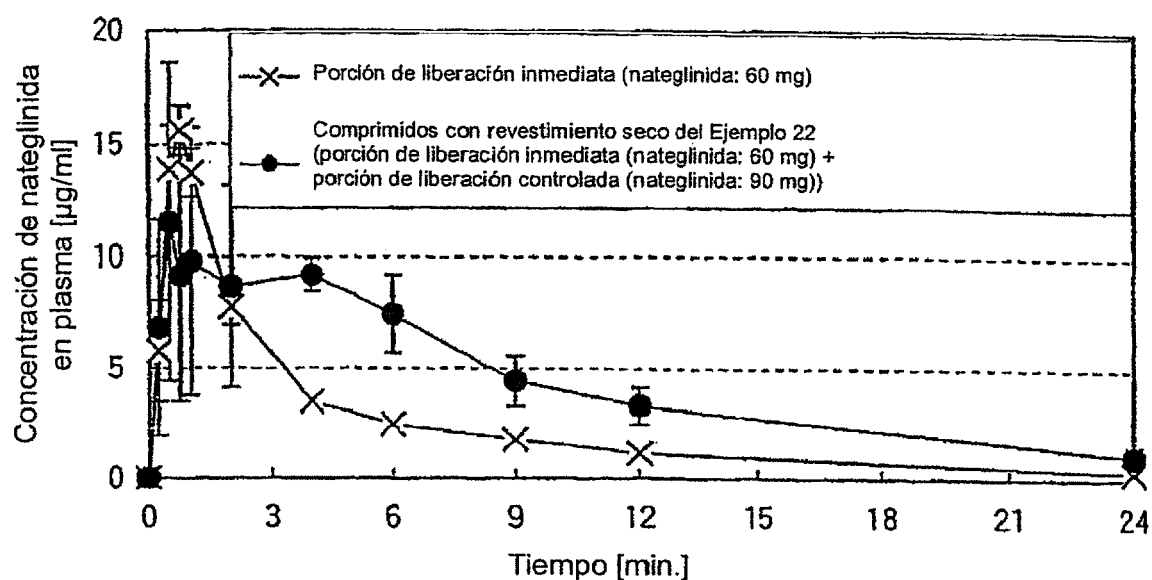


FIG. 15

